

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

Antimutageni hrane u prevenciji nastanka tumora

Antimutagenic food in prevention of formation of tumors

SEMINARSKI RAD

Luna Vičić

Preddiplomski studij - Biologija

Mentorica: Nada Oršolić

U Zagrebu, 2012.

SADRŽAJ

1. Uvod.....	2
2. Biologija tumora.....	4
3. Hrana kao antimutagen	6
4. Flavonoidi.....	9
5. Prehrana i tumori.....	11
6. Zaključak	13
7. Sažetak/Abstract	14
8. Literatura	15

UVOD

Prehrambene navike pojedinaca pokazale su se kao jedan od bitnih promjenjivih faktora u prevenciji nastanka tumora (rak debelog crijeva, prostate te rak dojke povezani su s načinom prehrane). Diskutabilno je koje namirnice valja izbaciti iz prehrane, a koje konzumirati u većim količinama. Bioaktivna hrana ima svojstvo različitog učinka s obzirom na kombinaciju unosa tih hranjivih tvari. Međusoban odnos bioaktivnih tvari u hrani može pojačati ili inhibirati antimutagena svojstva.

Jednako tako, fiziološki odgovor na određenu hranu je kompliciran jer se tijekom onkogeneze u stanici modificira nekoliko procesa: metabolizam, popravak DNA, proliferacija stanica, apoptoza, diferencijacija, angiogeneza. „Procijenjeno je kako je 30-40% tumora vezano uz prehranu, ali stvaran prosjek ovisi o tipu hrane i vrsti tumora. Epidemiološka istraživanja pokazuju da redovita konzumacija voća, povrća i žitarica (integralno zrno) mogu smanjiti rizik od raka u pojedinaca.“ (Ferguson i sur., 2004.) Antioksidansi hvataju slobodne radikale i onemogućuju njihovu međureakciju sa staničnom DNA. Male molekule antioksidansa sadrže askorbinsku kiselinu, vitamin E, glutatione, polifenole i karotenoide. Biljna hrana sadrži različite komponente kao što su esencijalni nutrijenti, polinezasićene masne kiseline, flavonoidi, itd., od kojih mnogi mogu inhibirati proliferaciju stanica i inducirati apoptozu. Iako kontrola prehrane zvuči kao neinvazivan, jeftin i dostupan način prevencije tumora taj proces nikako nije jednostavan. Glavni problem jest odrediti što sve utječe na razvoj tumora, a što sprječava njihov nastanak. Dnevno u tijelo unosimo mnogo različitih tvari kroz hranu, a informacije o nekim sastojcima su nedovoljne. Nedostatak informacija ograničava sposobnost određivanja koje su bioaktivne komponente hrane najvažnije. Jednako tako, zbog međureakcije hranjivih bioaktivnih tvari, izolirana tvar može biti manje učinkovita u prevenciji tumora nego čitava namirnica.



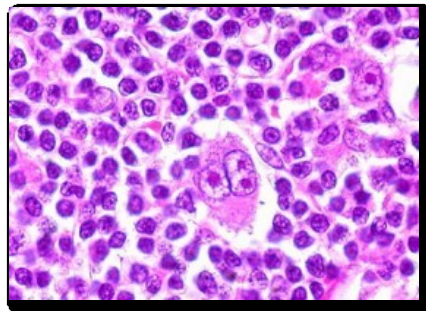
Slika 1. Zeleni čaj i soja

„Primjerice, kombinacija fitokemikalija iz soje i iscrpka zelenog čaja (Slika 1) pokazala se mnogo učinkovitija u inhibiranju geneze tumora, redukcijom receptora za estrogen (ER)-alfa i smanjivanjem količine faktora rasta (IGF)-1 kod tipa tumora dojke ovisnom o estrogenu, nego kad su bili konzumirani pojedinačno.“ (Ferguson i sur., 2004.)

BIOLOGIJA TUMORA

Maligne stanice (Slika 2) karakterizira povećana ili konstitutivna aktivacija više signalnih putova koji pojačavaju proliferaciju, inhibiraju apoptozu i omogućavaju stanicama da ih napadnu i migriraju kroz tkiva. Poremećaji u signalizaciji koji su potrebni za razvitak snažno invazivnog tumora:

1. Tumorske stanice počnu proizvoditi svoje signale rasta i nije im potreban signal izvana.
2. Neosjetljivost na signale koji bi mogli inhibirati proliferaciju u normalnim okolnostima.
3. Uključuju se putovi preživljavanja kako bi se izbjegla apoptoza. Ovo se obično javlja u nepovratno oštećenim stanicama.
4. Neograničena replikacija stanica, ali se izbjegava terminalna diferencijacija ili senescencija.
5. Inicijacija angiogeneze kako bi se osiguralo dovoljno kisika i nutrijenata da se održi razvitak i napredak tumora.
6. Invazija i metastaziranje.



Slika 2. Tumorske stanice u tkivu dojke

Tijekom onkogeneze, stanicama je potreban niz onkogenih mutacija koje su najčešće funkcionalno suvišne, a inhibicija jednoga od poremećenih putova može imati jako mali učinak na ponašanje tumora. Zbog toga je isključena mogućnost pronalaska „čarobnog sastojka“ u hrani koji će spriječiti nastanak tumora. Svaki od signalnih putova koji je poremećen prilikom onkogeneze reagira na barem jedan od bioaktivnih sastojaka hrane. Problem je u tome što se istraživanja obavljaju na kulturama stanica i često se

upotrebljavaju koncentracije antimutagena koje je u živom organizmu fiziološki nemoguće postići. Zato se prije donošenja zaključaka mora voditi računa o kojem se tipu stanica radi, koje količine tvari su u pitanju i je li takva terapija moguća u živom organizmu (čovjeku).

HRANA KAO ANTIMUTAGEN

Antimutageno djelovanje hrane može se očitovati u ključnim koracima tijekom razvitka tumora ili u bilo kojem drugom koraku koji vodi k mutacijama. Antimutageni spadaju pod nutrijente iz hrane ali nisu svi nutrijenti antimutageni. Nazivaju se fitokemikalije u biljnoj , odnosno zookemikalije u životinjskoj hrani.

„Izvanstanični mehanizmi:

a) Inhibicija napretka mutacije

Tvari s laksativnim djelovanjem mogu razrijediti vanjske mutagene i kancerogene tvari koje unosimo hranom. Tvari su manje vremena u organizmu te se smanjuje vrijeme doticaja mutagena ili kancerogena s bilo koji dijelom probavnog sustava. Tako se smanjuje mogućnost napretka mutacije. Biljna vlakna su primjeri tvari takvog učinka na probavu (stanične stjenke bogate celulozom).

b) Modifikacija crijevne flore

Mnogo kemikalija iz hrane mogu postati mutageni nakon djelovanja enzima bakterija crijevne flore. Npr. IQ nije sam po sebi mutagen, ali kad ga bakterije metaboliziraju transformira se u mutagen 7-OH IQ. Nemaju sve bakterije cijevne flore ovakav učinak, a njihova količina može se regulirati prebioticima i probioticima.

c) Kompleksiranje i/ili deaktivacija

Neka vlakna iz prehrane mogu adsorbirati različite hidrofobne kancerogene kao što su, primjerice, heterociklični amini. U nekim pokusima pokazalo se da vlakna na ovaj način sprječavaju proces mutageneze. Vlakna vežu na sebe mutagene hidrofobnim međureakcijama. U *in vitro* pokusima vlakna su pokazala sposobnost zaštite od pogrešaka i mutacija na modelima glodavca.

d) Hvatanje reaktivnih tipova kisika

Antioksidansi mogu izravno prikupljati neke oblike reaktivnog kisika. Time sprječavaju formiranje slobodnih radikala. Poznati antioksidansi su, primjerice, vitamin C i E a mogu se u velikim količinama pronaći u nekim biljkama (naranča). Velik broj polifenola ponaša se kao antioksidansi (primjerice, polifenoli iz maslinovog ulja, hidroksitirozol, tirosolep-kumarilna kiselina itd.).

Stanični mehanizmi:

a) Selenij

Selenij je ključni sastojak različitih enzima (npr. glutatión peroksidaza) i preporuča se njegov dnevni unos da bi ga u stanici moglo biti dovoljno za funkcionalnost bitnih enzima. Selenij je također bitan mikronutrijent u zaštiti od tumora. Ranija istraživanja pokazala su geografsku korelaciju između niske koncentracije selenija i visoke stope nekih tumora, uključujući rak debelog crijeva i prostate. Ovo istraživanje potvrđeno je i brojnim drugim istraživanjima na životinjskim modelima.

b) Modifikacija transmembranskog transporta

Inhibitori višestruke otpornosti na lijekove utječu na prijenos ksenobiotika kroz stanične membrane. Istraživanja su pokazala da ovakve inhibicije ili poboljšavaju ili koče različite oblike mutageneze. Ne tako davno dokazano je kako flavonoidi mogu inhibirati crijevne transportere za vitamin C i glukozu. U ovom slučaju nije jasno je li ishod za organizam profitabilan ili štetan.

c) Indukcija putova detoksikacije

Visoka stopa konzumiranja povrća iz porodice *Alliaceae* (luk, češnjak...) i *Brassicaceae* (brokula, kupus...) pokazuje povezanost s redukcijom nastanka tumora. Ove porodice sadrže bioaktivne tvari kao što su različiti sulfidi i izocitrati koji djeluju preventivno protiv nastanka tumora.

d) Inhibicija promutagene aktivacije

Sulfidi iz češnjaka negativno utječu na karcinogenu aktivaciju. Jednako tako, vlakna iz žitarica mogu modulirati ekspresiju i aktivnost različitih jetrenih enzima za metabolizam ksenobiotika, što dovodi do redukcije potencijala za formiranje genotoksičnih metabolita.

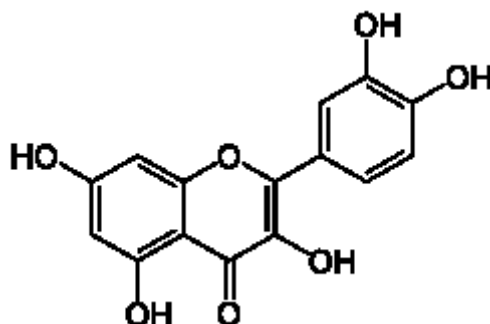
e) Kontrola staničnog ciklusa i poboljšanje apoptoze

Neke bioaktivne tvari iz hrane dokazano mogu izazvati apoptozu (smrt stanice) i time spriječiti širenje potencijalnih mutagenih svojstava – eliminiraju se mutirane stanice. Primjerice, kraći lanac maslačne kiseline uzrokuje apoptozu tumorskih stanica u brojnim staničnim kulturama međutim nema dokaza da funkcionira tako i u ljudskom organizmu. Omega-3 masne kiseline su primjer kako takav mehanizam potencijalno djeluje u ljudskom organizmu. Kao i s maslačnom kiselinom, provedena su brojna istraživanja na staničnim kulturama koja pokazuju da izaziva apoptozu tumorskih stanica. Međutim, provedeno je i istraživanje na ljudima gdje kontrolna grupa nije uzimala više omega-3 masnih kiselina nego inače, dok ih je pokusna grupa unosila u većoj količini. Dokazano je da je stopa apoptoze u pokusnoj skupini doista bila veća.“ (Davis, 2007.)

FLAVONOIDI

Prirodni polifenoli, flavonoidi i njihovi odgovarajući glikozidi, važni su sastojci voća, povrća, orašastih plodova, sjemenki, čaja i maslinova ulja. Njihova antioksidativna svojstva najčešće se karakteriziraju kao korisna i preventivna u slučaju nekih kardiovaskularnih bolesti, nekih tipova tumora, itd. Osim kao antioksidansi, flavonoidi mogu djelovati kao inhibitori kancerogeneze, tako što induciraju 1. i 2. fazu biotransformacije enzima i time sprečavaju abnormalnu proliferaciju stanica. Inhibicija proliferacije stanica može biti rezultat aktivnosti raznih enzima koji su uključeni u stanični odgovor na rast stanice. Neki od tih enzima su: protein kinaza C, tirozin kinaza i fosfatidilinozitol-3 kinaza. Flavonoidi također mogu utjecati i na gene vezane uz razvoj tumora, kao što su antioksidacijski proteinski geni ili gen za supresiju tumora p53. „Mnoga istraživanja su pokazala da se konzumiranje hrane bogate flavonoidima može povezati sa smanjenim rizikom za obolijevanje od određenih tipova tumora (povećava se aktivnost imunološkog sustava).“ (Rietjens i sur., 2005.)

Biljna hrana, iako zdrava i korisna, može sadržavati neke toksične, genotoksične i/ili kancerogene tvari. Primjer genotoksičnog i mutagenog učinka pokazao je flavonoid kvercetin u određenim uvjetima.



Slika 3. Struktura quercetina

„Kvercentin, kao i ostali fenoli sadrži sve skupine koji se smatraju zaslužnima za antioksidativna svojstva, a to su: 3'4'-dihidroksikatehol, C4=O keto skupina, 3-hidroksil substituent i C2=C3 dvostruka veza. Mutagena svojstva kvercentina dokazana su u raznim ispitivanjima na bakterijama, ali i na sisavcima. Svojstvo mutagenosti proizlazi iz njegove strukture: slobodna hidroksilna skupina na položaju 3, dvostruka veza na 2. i 3. položaju i

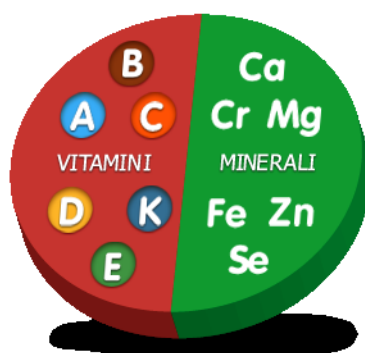
keto skupina na 4. dopuštaju da proton sa 3-hidroksilne grupe tautomerizira u 3-keto polovicu.“ (Rijetjens i sur., 2005)

Zbog dokazanih mutagenih svojstava kvercetina, istraživana su dodatno i njegova kancerogena svojstva. Pozitivan rezultat na kancerogenost (tumori mjehura) pokazan je na štakorima koji su bili izloženi kvercentinu. U ostalim istraživanjima provedenima na sisavcima nije dokazano njegovo kancerogeno djelovanje.

PREHRANA I TUMORI

Oksidativni metabolizam generira reaktivne tipove kisika (ROS) i ti endogeno proizvedeni reagensi mogu oštetiti DNA i druge molekule na sličan način kao i egzogeni kancerogeni, npr. policiklički aromatski hidrogenkarbonati. Mnogi sastojci hrane pokazali su zaštitno djelovanje protiv ROS-a. Razlika u tipovima tumora i njihovu broju doista može biti uzrokovana razlikom u unosu tvari u organizam (razlike u kulturi; razlike u tipu prehrane).

Antikancerogene tvari se definiraju kao tvari koje štite od raka. Mnoga istraživanja pokazala su da glavni rizik od raka predstavlja nepravilan unos „zaštitnih“ tvari iz hrane (Slika 4), pogotovo iz biljaka, uključujući mikronutrijente i spektar tako zvanih „ne-nutrijenata“.



Slika 4. Mikronutrijenti

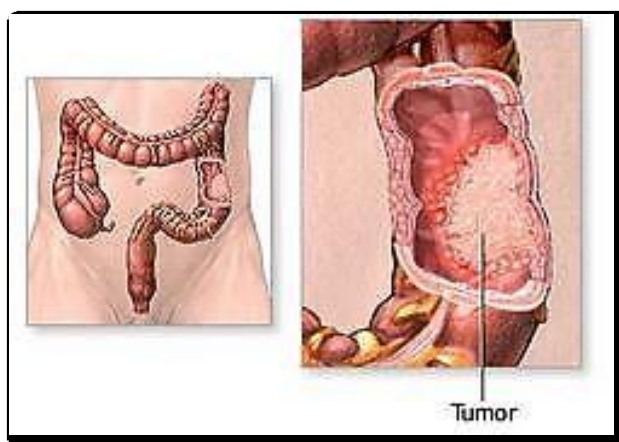
Odgovor imunološkog sustava jednako je vrlo bitan u sprečavanju, tj. napretku razvoja tumora. Intuitivno se može smatrati da svaka tvar koja pojačava imunološku reakciju služi kao zaštita protiv razvitka tumora.

Još jednu od bitnih uloga u sprečavanju razvitka ili razvoju tumora igra crijevna mikroflora. „U tijeku su ispitivanja kako probiotske bakterije smanjuju genotoksičnost u supernatantu dobivenom centrifugiranjem ljudskog fecesa. Proučava se i učinak zajedničkog djelovanja probiotika i prebiotika (neprobavljivi oligosaharidi) na otpornost stanica debelog crijeva na genotoksične čimbenike. Crijevne bakterije ne komuniciraju samo međusobno već moduliraju i ekspresiju gena u stanicama ljudskog domaćina. Usporedbom životinja „slobodnih od mikroba“ (uzgojenih tamo gdje nema mikroba) i njihovih

„normalnih“ pripadnika iste vrste (sa mikrobima) pokazalo se da crijevna mikroflora ima ogroman utjecaj na domaćina i na molekularnoj razini. Na primjer, kolonizacijom ileuma miša koji je uzgajan u bez mikrobnim uvjetima bakterijom *Bacteroides thetaioatomicrom* dovodi do promjena u ekspresiji mnogih gena u mukoznim stanicama domaćina odgovornih za osnovne fiziološke funkcije. Promjena u ekspresiji očitovala se i u gena koji su usko vezani za razvitak tumora: metabolizam ksenobiotika, angiogeneza, utvrđivanje granice mukoze.“ (Elsevier B.V., 2004.)

Sastojci hrane ne utječu izravno na izolaciju bakterija sprječavajući prijelaz epitelne barijere i oštećivanje mukoze, ali njihov učinak biti će različit ovisno o genotipu pojedinca. Jasno je da je nenormalna ekspresija gena (aktivacija onkogeni ili inaktivacija tumor supresorskih gena) osnova za onkogenezu. Kod toga su bitni i faktori prehrane i osobne genske predispozicije. Nutrigenomika se bavi utjecajem prehrane na ekspresiju gena. Jedan od ključnih gena koji je često mutiran u tumorima je tumor supresor gen p53. Kao mutiran, on se često javlja kod raka debelog crijeva i na njegovu aktivnost utječu genska predispozicija i prehrana. Pokazalo se da konzumacijom mnogo govedine povećavamo rizik od mutacije p53, dok ga konzumacijom biljne hrane smanjujemo.

Danas postoji već značajan broj istraživanja koja su pokazala da su voće, povrće i žitarice korisni i sprečavaju nastanak raka. Mikronutrijenti, osobito oni sa antioksidativnim djelovanjem, smatraju se utjecajnim u smanjenju rizika od raka. Teško je dati konkretne dokaze za to jer vrijeme između indukcije tumora i njegove kliničke prepoznatljivosti je približno između 10 i 30 godina.



Slika 5. Rak debelog crijeva

ZAKLJUČAK

Na temu utjecaja prehrane na tumore još se obavljaju brojna istraživanja. Dosad otkriveno pokazuje kako je preporučljivo jesti biljnu hranu bogatu antioksidansima i antitumogenim tvarima. Malo je vjerojatno da će se pronaći jedan spoj koji će spriječiti nastajanje tumora no već time što se pokazalo koje tvari djeluju pozitivno na prevenciju možemo učiniti nešto za svoje zdravlje i pripaziti na prehranu. Naravno, u onkogenezi i genetska predispozicija pojedinca igra veliku ulogu no to ne znači kako ne možemo pokušati učiniti sve što je u našoj moći da bismo spriječili nastanak i razvoj tumora.

SAŽETAK

Prehrambene navike imaju velik utjecaj na život čovjeka. U ovom radu bavim se konkretno utjecajem prehrane na ljudsko zdravlje, tj. na razvitak tumora. Istraživanjima se pokazalo kako biljna hrana djeluje kao antioksidans i antimutagen. Naravno, nisu svi sastojci sve biljne hrane korisni i zdravi, pa tako neki flavonoidi s kvercetinom djeluju kao mutageni, ali nije dokazano kako djeluju na čovjeka *in vivo*. Razvitak tumora zahtjeva mutacije na više razina od kojih su neke jedva primjetne. Antimutageni hrane djeluju barem na jednom od tih koraka u razvitku tumora, ali utjecanjem na jedan korak ne možemo spriječiti tumor. Stoga ne možemo očekivati otkriće jednog „čarobnog sastojka hrane“ već kombinaciju hranjivih tvari koje mogu djelovati preventivno na razvitak tumora.

ABSTRACT

Eating habits have major influence on life of humans. In this paper I'm discussing nutrition influence on human health, specifically cancer growth. Number of researches has shown that plant nutrition has antimutagenic and anti-oxygenic effect. Not all nutrients in plants are good and healthy. For example, some flavonoids including quercetin have mutagenic effect, but it has not been proven yet what effect it has on humans *in vivo*. Cancer growth includes mutations on numerous pathways, where some show minimal effect in cell. Antimutagens work on at least one of those pathways, but effecting only one of them is not nearly enough to prevent cancer growth. That is why we cannot expect discovery of some "magical ingredient" in food which can stop cancer. It has to be combination of nutrients that can prevent cancer growth.

LITERATURA

1. Biomarkers of Nutritional Exposure and Nutritional Status; Food Mutagens; Radoslav Goldman and Peter G. Shields, Lombardi Cancer Center, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C., 2003.
2. Dietary cancer and prevention using antimutagens; Lynnette R. Ferguson, Martin Philpott, Nishi Karunasinghe, Discipline of Nutrition and ACSRC, Faculty of Medical and Health Sciences, The University of Auckland, Auckland, New Zealand, 2004.
3. Flavonoids and alkenylbenzenes: Mechanisms of mutagenic action and carcinogenic risk; Ivonne M.C.M. Rietjens, Marelle G. Boersma, Hester van der Woude, Suzanne M.F. Jeurissen, Maaike E. Schutte, Gerrit M. Alink, Division of Toxicology, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands, 2005.
4. Mutation Research 551, 1–8, Editorial; Nutrition and carcinogenesis, Sciencedirect ; Elsevier B.V., 2004.
5. Nutritional Interactions: Credentialing of Molecular Targets for Cancer Prevention; Cindy D. Davis, Experimental Biology and Medicine 2007.
6. <http://www.covermagazin.com/caj-zeleni.htm>
7. <http://medicineworld.org/cancer/colon/colon-cancer-blog.html>
8. <http://www.narodnilijek.com/index.php?name=search&word=rinitis>
9. <http://prehrana-dieta.50webs.com/prehranska-piramida.html>
10. <http://en.wikipedia.org/wiki/Quercetin>